

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Rastreio da infeção por CMV na grávida: deve ser implementado em Portugal?

Maria Beatriz Azevedo Paupério

Abril'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Rastreio da infeção por CMV na grávida: deve ser implementado em Portugal?

Maria Beatriz Azevedo Paupério

Dr. José Gonçalo Marques

Abril'2019

Resumo:

O Citomegalovírus (CMV) é a principal causa de infeção congénita em todo mundo e consequentemente de défices sensoriais e neuronais nas crianças. As sequelas mais frequentes são a surdez neurossensorial, a retinite, o atraso no desenvolvimento psicomotor e a paralisia cerebral.

O objetivo deste trabalho é concluir sobre a oportunidade de implementar um rastreio sistemático para a infeção por CMV na grávida em Portugal.

A elaboração desta revisão sistemática resulta de uma pesquisa baseada em artigos científicos de 2016, 2017 e 2018, bem como jornais e *websites* médicos, segundo as palavras-chave *CMV, transmission, pregnancy, amniocentesis, prophylaxis* e *screening*.

Hoje em dia, têm sido estudados fármacos para controlar ou até mesmo prevenir a infeção congénita por CMV. Apesar de resultados promissores, ainda é prematura a utilização destes tratamentos na grávida por não estar ainda estabelecida a sua eficácia e segurança. Por outro lado, as medidas de higiene têm demonstrado reduzir significativamente a taxa de transmissão materno-fetal (TMF).

Também em Portugal, o impacto da infeção por CMV em recém-nascidos (RN) releva a importância do seu atempado diagnóstico e célere tratamento. O rastreio sistemático permite a deteção precoce dos casos de infeção em RNs, nomeadamente, nos assintomáticos, viabilizando a instituição do seu tratamento em fase inicial, evitando assim, com elevada probabilidade, o desenvolvimento de sequelas permanentes.

No entanto, os elevados custos e os potenciais efeitos adversos existentes, nomeadamente com os procedimentos e tratamentos na gravidez, têm alimentado a polémica quanto à instalação do rastreio com carácter massificado.

Em suma, apesar da existência de fortes indícios que levam à implementação deste rastreio de forma sistemática, os dados disponíveis não são ainda definitivos para a sua concretização. Mas, tornam premente a realização de um estudo de custo-efetividade em Portugal, que permita clarificar os reais benefícios a esperar da implementação do rastreio universal.

Palavras-chave: CMV, transmissão, gravidez, amniocentese, profilaxia, rastreio

Abstract:

Cytomegalovirus is the primary cause of congenital infection all over the world and, consequently, of sensorial and neuronal impairments in children. The sensorineural hearing loss, retinitis, delay of psychomotor development and cerebral palsy are the most frequent sequels.

The purpose of this dissertation is to provide some insight on the opportunity to implement a systematic screening for the CMV infection on pregnant women in Portugal.

This work is the product of a thorough compilation of numerous scientific articles (published between 2016 and 2018), medical newspapers and medical websites. The following keywords were used on the research: *CMV, transmission, pregnancy, amniocentesis, prophylaxis e screening*.

The use of drugs in order to control or even prevent congenital infections by CMV is currently being studied. Despite promising results, it is still too early to consider them for clinical use in pregnant women, as they have shown lacking values of effectiveness and security. On the other hand, personal hygiene habits have proven to be very effective in reducing mother to fetus transmission rates.

Also in Portugal, the impact of the congenital CMV infection highlights the importance of a timely diagnosis and swift treatment. The systematic screening allows the early detection of the infection in newborns, specifically in the asymptomatic, making possible the treatment at an early stage, and thus avoiding, with a high probability, the development of permanent sequels.

However, the high costs and the adverse effects of the screening, namely with the procedures and treatments in pregnant women, contribute to the controversy regarding its implementation with a massive character.

In sum, despite the positive arguments for the implementation of the systematic screening, the available data are not yet compelling for its institution. But they clearly show the need of a cost-effectiveness study in Portugal, in order to clarify the real benefits that are expected with the implementation of the universal screening.

Keywords: CMV, transmission, pregnancy, amniocentesis, prophylaxis, screening

Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos

AMP – Acta Médica Portuguesa

ACOG – American College of Obstetricians and Gynaecologists

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CMV – Citomegalovírus

DGS – Direção Geral de Saúde

EUA – Estados Unidos da América

IgM – Imunoglobulinas M

IgG – Imunoglobulinas G

PCR – “Polymerase Chain Reaction”

RM – Ressonância Magnética

RN – Recém-nascido

SNC – Sistema Nervoso Central

TMF – Transmissão materno-fetal

UNHS – “Universal Newborn Hearing Screening”

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Objetivo e metodologia | 7 |
| 2. Introdução | 8 |
| 3. Epidemiologia | 11 |
| 4. Impacto no RN pós-TMF | 13 |
| 4.1. Clínica..... | 13 |
| 4.2. Tratamento | 15 |
| 5. Prevenção da infeção congénita..... | 18 |
| 5.1. Medidas de higiene..... | 18 |
| 5.2. Imunoglobulina hiperimune..... | 18 |
| 6. Rastreio | 20 |
| 6.1. Serologia..... | 20 |
| 6.2. Ecografia e RM fetais..... | 21 |
| 6.3. Amniocentese e Cordocentese | 22 |
| 6.4. Intervenção terapêutica na grávida..... | 23 |
| 7. Situação em Portugal..... | 25 |
| 8. Custos | 27 |
| 9. Conclusão..... | 28 |
| 10. Referências Bibliográficas..... | 31 |

1. Objetivo e metodologia

A elaboração desta tese de mestrado tem como principal objetivo concluir sobre a oportunidade de implementar um rastreio sistemático para a infeção por CMV na grávida em Portugal, identificando as suas vantagens e desvantagens.

A informação para a realização desta revisão sistemática da literatura foi obtida, maioritariamente, através de uma pesquisa no motor de busca de artigos científicos “Pubmed”, bem como em revistas, jornais e *websites* médicos, tais como, os *websites* do “Centre of Disease Control” e das Sociedades Portuguesas de Pediatria e Virologia. Foram selecionados artigos dos anos 2016, 2017 e 2018, segundo as palavras-chave *CMV*, *transmission*, *pregnancy*, *amniocentesis*, *prophylaxis* e *screening*. Contudo, utilizaram-se artigos de anos anteriores, uma vez que, estavam referenciados nos artigos selecionados e porque apresentavam a informação mais atual disponível. Foi incluído um poster apresentado pelo Prof. Paulo Paixão, no XXII Congresso Europeu de Medicina Perinatal.

2. Introdução

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus humano que pertence à família *Herpesviridae* e é responsável por infecções endêmicas, que não variam com a estação do ano. O vírus permanece no organismo para toda a vida, embora possa apresentar-se num estado inativo. A maioria das infecções por CMV são assintomáticas ou autolimitadas nas crianças saudáveis e adultos. A infecção da mulher grávida pode originar infecções congénitas sintomáticas ou assintomáticas. (1)

Os fatores de risco associados a uma elevada prevalência da infecção por CMV na grávida são o baixo nível socioeconómico, as minorias raciais e étnicas, o contacto frequente e diário com crianças, a atividade sexual, a multiparidade e a idade materna avançada. (1)

Além disso, tal como demonstrado num estudo realizado na América do Norte, existem muito poucas mulheres em idade fértil que já tenham ouvido falar sobre a infecção congénita por CMV, que estejam conscientes da importância que o CMV tem enquanto causa de défices à nascença e que conheçam as possíveis fontes de infecção materna e os meios de prevenção. (2)

Outro fator de risco relevante para a transmissão materno-fetal (TMF) do CMV está relacionado com o stresse psicossocial na grávida, que, por sua vez, está associado a anomalias placentárias, como o aumento de peso da placenta. Por outro lado, é observado um aumento dos níveis de marcadores inflamatórios periféricos nos doentes com sintomatologia de stresse pós-traumático, em parte porque a desregulação hormonal do stresse leva a alterações do sistema imunitário e da sinalização inflamatória. Assim, distúrbios psicológicos relacionados com o stresse, através de mecanismos neuro-endócrinos, enfraquecem a barreira imunológica e física contra a transmissão hematogénea dos vírus entre a mãe e o feto aumentando o risco de TMF do CMV. (3)

É importante realçar que a infecção do feto ou do recém-nascido (RN) só pode ocorrer se o vírus estiver ativo. Normalmente, o CMV “adormece” no organismo e não é prejudicial, mas tanto o frio, como o stresse e a gravidez, podem ter repercussão no sistema imunitário e permitir a reativação do vírus. (4)

A infecção primária por CMV durante a gravidez muitas vezes não se manifesta clinicamente e, por isso, torna-se difícil o seu diagnóstico. No entanto, em cerca de 25% dos casos, a infecção acompanha-se de uma síndrome gripal, “mononucleose-like”, com febre prolongada, mal-estar geral, fadiga, adenopatias, mialgias, cefaleias, tosse, hepatoesplenomegalia, exantema, faringite e alguns achados laboratoriais alterados, como, por exemplo, linfocitose e elevação das transaminases. (2, 5)

Geralmente, a seguir a uma infecção primária, desenvolvem-se anticorpos anti-CMV e o vírus passa a estar num estado de latência. Embora estes anticorpos sejam os fatores protetores mais importantes contra uma infecção congénita por CMV, uma vez que ativam o sistema do complemento ou neutralizam diretamente o vírus prevenindo a disseminação do mesmo, estes não eliminam por completo o potencial de TMF. (5, 6)

A transmissão do CMV pode ocorrer por via horizontal ou por via vertical. A transmissão horizontal do CMV ocorre através do contacto com fluidos corporais de indivíduos infetados, nomeadamente, a saliva, a urina, o sêmen, o sangue, as secreções vaginais e o leite materno.

A transmissão mãe-filho pode ser consequência de uma infecção materna primária, ou de uma reinfeção por uma estirpe diferente da que originou a infecção anterior, ou de uma reativação do vírus que se encontrava em estado latente. Pode ocorrer durante *in utero*, intraparto ou durante a amamentação. (6)

As duas formas mais comuns das grávidas contactarem com o CMV são pelo contacto com a saliva e urina das crianças e pela atividade sexual. As crianças infetadas por CMV expelem o vírus através dos fluidos corporais durante anos e transmitem-no, frequentemente, àqueles com os quais têm um contacto próximo: outras crianças, cuidadores ou os pais. Os RNs e as crianças mais novas expelem mais frequentemente o CMV através da saliva e da urina do que as restantes crianças e adultos. (2, 7)

O risco de TMF é superior após uma infecção materna primária, quando comparado com uma infecção materna secundária por reinfeção ou reativação do vírus, sendo que a reativação é mais comum nos indivíduos imunodeprimidos. (8)

A infecção materna secundária por CMV é definida como sendo uma infecção em que se deteta o vírus ativo numa grávida previamente infetada, após, pelo menos, quatro semanas de indetetabilidade durante vigilância ativa. (9) Neste caso, o risco de infecção

congénita por CMV é superior após uma reinfeção com uma nova estirpe do vírus do que após uma reativação de uma infecção materna. (10)

Uma das formas mais comuns de transmissão mãe-filho do CMV é através da amamentação. Foi realizado um estudo onde se avaliava o papel do congelamento do leite materno na prevenção da transmissão do CMV ao RN e verificou-se que se se congelar o leite materno a -20°C , por mais de 72h, as alterações nas propriedades imunológicas e nutritivas do leite são mínimas e obtêm-se resultados positivos na diminuição da transmissão do vírus. Portanto, segundo este estudo conclui-se que o leite materno congelado deve ser dado a todos os RN prematuros cujas mães são CMV-IgG positivas. (11)

A infecção por CMV adquirida é, muitas vezes, assintomática nos RNs de termo devido à transferência placentária das imunoglobulinas maternas durante o 3º trimestre de gravidez e devido à presença de um sistema imunitário maduro. Por outro lado, os RN prematuros possuem um pior prognóstico neurológico e um elevado risco de sequelas que aumenta na presença de uma infecção congénita por CMV. (11)

Relativamente ao rastreio da infecção por CMV na grávida, existem alguns argumentos a favor do mesmo, tais como: a necessidade de haver um rastreio para que a intervenção seja eficaz e o facto de os sintomas e as alterações ecográficas serem pouco específicos da infecção por CMV. (12)

3. Epidemiologia

O CMV é a principal causa de infecção congénita em todo o mundo, com uma incidência de 0,6-0,7% de todos os nascimentos nos países em desenvolvimento e uma prevalência de 0,64% nos países desenvolvidos. (1, 7)

O risco de transmissão do CMV para o feto após uma infecção materna primária ronda os 35%, enquanto a taxa de transmissão do CMV para o feto numa infecção materna não-primária é, aproximadamente, 1%. (2, 13)

A infecção congénita ocorre em, aproximadamente, 40% das crianças que nascem de mulheres com infecção primária por CMV. Além disso, a taxa de TMF do CMV aumenta com o avanço da idade gestacional. Por isso, a taxa de TMF é 30-40% no 1º trimestre, 38-44% no 2º e 59-73% no 3º trimestre. O risco de transmissão se a infecção ocorrer no período pré-concepcional (entre 1 e 12 semanas antes do último período menstrual) é de, aproximadamente, 6-9% e, no período peri-concepcional (menos de uma semana antes do último período menstrual e 5 semanas após o mesmo) é de, aproximadamente, 19-31%. (3, 4)

O risco de TMF após uma infecção primária é superior ao risco de TMF após uma infecção materna secundária, uma vez que, a memória imunológica após uma infecção passada, reduz o risco da infecção fetal em 70%. (2)

A infecção congénita por CMV é a maior causa de défices sensoriais e de défices ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), que afetam a cognição, a função motora, a audição, o desenvolvimento da linguagem, a função vestibular e a visão. É a principal causa não genética de surdez neurossensorial e de atraso no desenvolvimento psicomotor. (18) A prevalência da perda auditiva neurossensorial na criança é, aproximadamente, entre 30-65% nos RN sintomáticos e 7-15% nos RN assintomáticos. (14)

Embora a maioria das crianças com infecção congénita por CMV sejam normais à nascença e sobrevivam sem sequelas, aproximadamente 15%, vão ter danos auditivos, visuais, cognitivos, ou motores com uma grande variabilidade na gravidade dos danos. (2)

Caso a TMF ocorra no 1º trimestre ou no início do 2º trimestre, há um maior risco de sequelas graves a longo prazo, pois quanto mais cedo na gestação ocorrer a TMF, mais graves serão as lesões consequentes da infecção. (8)

Aproximadamente 10% dos RN infetados por CMV são sintomáticos, sendo que os restantes 90% são assintomáticos. Destes 10% sintomáticos, a taxa de mortalidade é cerca de 5-10% e a taxa de sequelas dos sobreviventes é 90%. (15)

A infecção por CMV é sintomática apenas em cerca de 20% das grávidas imunocompetentes, apresentando sintomas de gripe ou mononucleose, tais como, febre, rinite, faringite, cefaleias, artralgias, mialgias e fadiga. As restantes 80%, geralmente, são assintomáticas. (8)

4. Impacto no RN pós-TMF

4.1. Clínica

Durante a gestação, quanto mais cedo ocorrer a TMF do CMV, mais vulneráveis serão as células embrionárias para a replicação do CMV e menores serão as defesas imunitárias contra o vírus tanto maternas, como fetais, o que irá resultar num maior número de sequelas e em sequelas mais graves. (2, 5, 13)

Entre os RNs sintomáticos infetados por CMV, as sequelas mais frequentes são a surdez neurossensorial, a retinite, o atraso no desenvolvimento psicomotor e as patologias ao nível do SNC, nomeadamente, a paralisia cerebral. (2) As alterações cerebrais e neurossensoriais devem-se às propriedades neurotrópicas do CMV e ao facto dos embriões apresentarem um sistema imunitário imaturo e em desenvolvimento. (5)

As manifestações clínicas no feto e RN que surgem da infeção materna pelo CMV explicam-se pelo efeito citopático do vírus, pelas reações inflamatórias secundárias à replicação viral e pela consequente disfunção placentária. Por exemplo: a restrição do crescimento uterino do feto numa mãe infetada, deve-se ao facto de as alterações placentárias induzidas pela infeção comprometerem o fornecimento ao feto de oxigénio e nutrientes; a microcefalia deve-se aos efeitos neurotóxicos e às alterações neuroproliferativas provocadas pelo vírus; a surdez ocorre por alteração irreversível das células ciliadas da cóclea no ouvido interno ou por infeção progressiva do nervo auditivo ou do ouvido interno; a retinite ocorre como consequência de uma endotelite ocular persistente ou da deposição de imunocomplexos na retina provocadas pelo vírus. (5)

Relativamente à surdez neurossensorial, existem vários tipos de perda auditiva: progressiva, flutuante e de início tardio (quando surge num lactente com mais de 30 dias de idade). A infeção congénita por CMV é um dos principais fatores de risco para a perda auditiva dos tipos progressiva e de início tardio. O compromisso auditivo relaciona-se com a reativação e replicação do CMV, o sistema imunitário do hospedeiro e a resposta inflamatória à infeção. (14)

Nos casos em que a mãe tem uma infeção primária, a probabilidade de se desenvolver surdez neurossensorial é superior, quando comparado com os casos em que a mãe tem uma infeção não-primária. (3, 14)

Existem alguns fatores de risco para a perda auditiva neurosensorial nos RN com infecção congênita por CMV, mas que diferem entre os RN sintomáticos e os assintomáticos. Nos sintomáticos, a restrição do crescimento intrauterino e a presença de petéquias são os fatores que preveem uma evolução para perda auditiva neurosensorial. Por outro lado, nos assintomáticos, a prematuridade e o baixo peso à nascença é que são os fatores associados ao comprometimento da audição. (14)

Geralmente, nos doentes com infecção congênita por CMV, a surdez neurosensorial surge imediatamente após o nascimento, no entanto, em cerca de metade destes casos, esta sequela surge mais tardiamente e, por isso, não é possível que o seu diagnóstico seja feito através do rastreio auditivo do RN. (16)

Em cerca de 50% das crianças com perda auditiva neurosensorial, esta pode agravar ao longo da infância. (1)

A infecção congênita por CMV é definida pelo isolamento do vírus na urina, no sangue, na saliva ou num tecido biopsado, de um RN com menos de 21 dias de vida. (8)

Considera-se infecção congênita por CMV sintomática quando apresenta um ou mais dos seguintes sintomas e sinais, não explicados por outra causa aparente: encefalite, convulsões, coriorretinite, atrofia ótica, cataratas, atraso no desenvolvimento psicomotor, perda auditiva neurosensorial, microcefalia, trombocitopenia, perda do tônus muscular, petéquias, púrpura, pneumonia, hepatomegalia, esplenomegalia e icterícia. (4, 17)

Numa infecção congênita por CMV sintomática grave, pode surgir uma síndrome que se denomina por “Blueberry Muffin” que se manifesta por um sinal de hematopoiese cutânea extramedular representada clinicamente por pápulas ou nódulos eritematosos violáceos aglomerados ou disseminados, associados a petéquias e equimoses e a achados laboratoriais, tais como, elevação das transaminases, hiperbilirrubinemia conjugada e trombocitopenia. (8)

Cerca de 25% a 33% das crianças com infecção congênita por CMV são crianças prematuras (<37 semanas de gestação) que, por sua vez, têm maior risco de desenvolver pneumonite, trombocitopenia e sépsis. (6)

Estima-se que 10 a 15% dos RN assintomáticos à nascença podem desenvolver atraso no desenvolvimento psicomotor, paralisia cerebral, epilepsia e perda progressiva das capacidades neurosensoriais, nomeadamente, a visão e a audição. (5, 17)

As crianças com infecção por CMV sintomática, ao contrário das crianças com infecção assintomática, têm maior tendência a desenvolver surdez bilateral do que unilateral. (14)

4.2. Tratamento

O tratamento do RN com infecção congênita sintomática por CMV é efetuada com o Ganciclovir, administrado por via intravenosa, ou o seu pro-fármaco, Valganciclovir, administrado oralmente. Está já demonstrado ser possível inibir a replicação viral, reduzir o risco de atraso no desenvolvimento psicomotor e reduzir o risco de desenvolver surdez neurossensorial e outras sequelas neurológicas. (16, 18). Foi demonstrado que o Valganciclovir é mais facilmente administrado nas crianças, conseguindo atingir uma concentração no plasma semelhante à que é conseguida com o uso do Ganciclovir, sem necessitar de acesso intravenoso e reduzindo o risco de neutropenia (1, 16). O Ganciclovir está associado a maior carcinogenicidade e gonadotoxicidade, tal como foi verificado em ensaios clínicos com modelos animais, embora, até ao momento, não tenham sido demonstradas toxicidades em humanos. (1)

A duração da terapêutica atualmente recomendada é de 6 meses, uma vez que, tal como reportado num estudo, em 2017, em Inglaterra, há mais benefícios do que numa terapêutica mais curta. Tanto na terapêutica a longo prazo, como na terapêutica a curto prazo, há uma diminuição da carga viral, no entanto, na terapêutica de menor duração, é mais comum observar-se uma nova subida de cópias de vírus no sangue do RN, não tendo sido evidenciada nenhuma diferença relevante, no que diz respeito à taxa de efeitos adversos da terapêutica. (16, 18)

Para além disso, o início da terapêutica deve ser durante o primeiro mês de vida, para que o tratamento possa ter um efeito positivo na prevenção ou redução da progressão da surdez neurossensorial. (19) Existem dados Australianos que reportam resultados muito positivos no que diz respeito ao diagnóstico precoce da infecção congênita por CMV, na medida em que, segundo a Unidade de Vigilância Pediátrica Australiana, cerca de 80% das crianças infetadas são diagnosticadas durante o primeiro mês de vida, o que permite considerar a terapêutica farmacológica antiviral, bem como o acompanhamento precoce. (17)

Até hoje, não há evidência de benefícios de terapêutica antiviral nos RN assintomáticos. (1)

O diagnóstico da infecção congénita por CMV é feito através do isolamento viral, que atualmente é uma técnica pouco utilizada, ou através da deteção do DNA viral, pela técnica de “Polimerase Chain Reaction” (PCR) na urina, no sangue ou na saliva do RN, ou ainda através da deteção de anticorpos IgM no cordão umbilical ou no sangue do RN, de preferência durante as 3 primeiras semanas de vida, para que se possa distinguir entre uma infecção congénita ou uma infecção pós-natal (5). Em relação à técnica mais utilizada, a técnica de PCR na urina, no sangue ou na saliva do RN, sabe-se que as crianças libertam o CMV nestes produtos durante longos períodos de tempo (6 meses ou mais) e que, geralmente, têm uma carga viral na urina e na saliva superior à verificada nos adultos. (6). Além disso, a urina e a saliva parecem igualmente fiáveis, quando processadas numa técnica de PCR para deteção do DNA do CMV. No entanto, a saliva pode estar contaminada por transmissão do vírus a partir da mãe ou através do canal de parto, ou através da amamentação e, por esta razão, podem surgir resultados falso-positivos. Assim, um resultado positivo por PCR na saliva deve ser confirmado, durante as 3 primeiras semanas de vida, para evitar falso-positivos. (1, 14)

Em contrapartida, há alguns fatores limitantes que ainda estão por esclarecer, nomeadamente, a resistência ao fármaco, os efeitos adversos do fármaco, as sequelas a longo prazo e ainda o facto de conseguirem inibir a replicação viral, mas não conseguirem eliminar o vírus. (16, 18)

Relativamente à resistência ao Ganciclovir, existem apenas 5 casos descritos de resistência a este mesmo fármaco, sendo que o quinto caso foi reportado no estudo referido anteriormente, realizado em Inglaterra, em 2017, no qual foi administrado, ao 5º dia de vida, o Valganciclovir, a um RN infetado por CMV, que ao 4º mês de terapêutica desenvolveu uma resistência ao fármaco (aparecimento de petéquias e aumento da carga viral) mesmo apesar da monitorização constante dos níveis séricos de fármaco no organismo e da dosagem em função do ganho ponderal. (18)

Em relação ao facto de os fármacos conseguirem inibir a replicação do vírus, mas não o conseguirem eliminar do organismo, há uma grande probabilidade de a carga viral voltar a aumentar, após a descontinuação do tratamento antiviral. (16)

Para além do tratamento farmacológico, as crianças infetadas pelo CMV devem receber um acompanhamento médico periódico, para que sejam avaliadas do ponto de vista auditivo, pelo menos até aos anos pré-escolares. É importante que os pais sejam instruídos e aconselhados pelos médicos sobre os riscos da doença e a importância do

“follow-up” para que este não seja descontinuado (21). O padrão de “follow-up” mais recentemente comprovado inclui o “Universal Newborn Hearing Screening” (UNHS), consultas médicas de 3 em 3 meses, durante o 1º, 2º e 3º anos de vida e consultas médicas anuais a partir dos 3 anos. (14)

As intervenções não farmacológicas e a intervenção precoce têm um efeito muito positivo no que diz respeito aos efeitos que advêm da surdez neurossensorial desenvolvida pelo RN infectado, na medida em que, permitem que a criança desenvolva, de uma forma mais eficaz, a linguagem recetiva e expressiva, bem como, o comportamento social e emocional. (1)

5. Prevenção da infeção congénita

5.1. Medidas de higiene

Os cuidados de higiene são uma medida comprovada que reduz, drasticamente, a taxa de TMF de infeções por CMV, nomeadamente, lavar as mãos após o contacto com as fraldas das crianças ou material contaminado por secreções e evitar o contacto próximo boca-a-boca com as crianças através de beijos, da partilha de talheres ou bebidas (2). Além disso, é recomendado o uso de preservativo, caso o parceiro da grávida seja seropositivo (5). É importante apostar na consciencialização das populações acerca das medidas de prevenção da transmissão do vírus, bem como do impacto que o CMV pode vir a ter na vida das pessoas (8). Foi realizado um estudo onde se inquiriam mulheres grávidas acerca do seu conhecimento sobre o impacto da infeção por CMV e dos seus meios de transmissão e verificou-se que 44% das mulheres inquiridas não tinham conhecimento suficiente, correndo o risco de adquirir a infeção durante a gravidez, e 23% desconhecia que a infeção poderia trazer graves consequências para o RN. (20)

Com base nos estudos mais recentes, não existe nenhuma vacina autorizada eficaz contra o CMV, nem parece que venha a existir para breve, por isso, a medida mais eficaz para reduzir o risco de infeção é comportamental, de forma a minimizar o contacto com o CMV. (12)

5.2. Imunoglobulina hiperimune

A administração da Imunoglobulina hiperimune como método de prevenção da TMF do CMV tem vindo a ser estudada, mas ainda existem algumas dúvidas por esclarecer no que se refere à sua eficácia, ao intervalo entre as doses de administração e à segurança desta mesma intervenção. (2)

A imunoglobulina hiperimune apresenta propriedades imunomoduladoras, com atividade antiviral através da interação dos anticorpos anti-CMV com as glicoproteínas B à superfície das células infetadas, que diminuem a intensidade da resposta inflamatória e, por sua vez, diminuem o dano tecidual, o que poderia ter efeito tanto na prevenção da TMF, como no tratamento da infeção na grávida. (5, 21, 22)

Em contrapartida, a imunoglobulina apresenta efeitos adversos que ainda estão a ser estudados, nomeadamente, o facto de provocar partos pré-termo, restrição do

crescimento intrauterino, colestase intra-hepática e eclampsia pós-parto, o que a torna ainda uma terapêutica pouco segura e não recomendada. (23)

6. Rastreio

6.1. Serologia

O rastreio materno pré-natal para a infeção por CMV é um procedimento que ainda causa bastante controvérsia, uma vez que não existem, atualmente, opções terapêuticas devidamente comprovadas que possam ser sugeridas aquando de um resultado positivo.

Normalmente, o primeiro método de rastreio da infeção por CMV é, a nível laboratorial, através de métodos serológicos baseados na contagem das Imunoglobulinas M (IgM) e das Imunoglobulinas G (IgG) específicas do CMV, no sangue materno (12). Em média, 2 a 4 semanas após uma infeção viral, dá-se a proliferação dos linfócitos B que, por sua vez, vão produzir, em primeiro lugar, as IgM e, de seguida, as IgG. Além disso, é sugerido que as grávidas sejam rastreadas, do ponto de vista serológico, pelo menos duas vezes, para que se consiga identificar uma seroconversão numa grávida previamente seronegativa e para que se identifique uma reativação ou uma reinfeção, caso se trate de uma grávida previamente seropositiva, com elevação concomitante de IgM e IgG. (5)

Geralmente, um resultado positivo para a presença de IgM sugere uma infeção recente, mas podem ocorrer resultados falsos positivos num número significativo de casos, motivados por as imunoglobulinas poderem persistir detetáveis até 6 a 9 meses após a infeção primária no sangue materno ou por haver reações cruzadas com IgM específicas de outros vírus. Sendo assim, as IgM elevadas podem indicar tanto uma infeção primária recente ou tardia, como uma reativação ou uma reinfeção ou serem falsos positivos (12). Por vezes, pode ser difícil a deteção das IgM como consequência de alterações fisiológicas que ocorrem na mulher grávida, tais como, alterações ao nível do sistema imunitário ou o aumento do volume sanguíneo que, por sua vez, vai diluir o sangue, diminuindo a concentração de anticorpos. (13)

Por outro lado, a presença das IgG surge mais tardiamente, quando comparado com as IgM, na medida em que não são detetáveis no sangue materno até, pelo menos, 2 a 3 semanas após o início dos sintomas (6). Para além disso, existem fatores de risco associados a uma prevalência sérica das IgG superior, nomeadamente, a multiparidade e o nível educacional mais baixo. (13)

Quando os resultados dos anticorpos anti-CMV (IgM e IgG) são positivos, a etapa seguinte é completar e confirmar o diagnóstico com o teste de avidéz das IgG. Este teste baseia-se na medição da força de ligação antígeno-anticorpo e permite definir a altura

em que ocorreu a infecção, sendo que a avidéz das IgG é baixa nas primeiras semanas após uma infecção primária e vai aumentando ao longo do tempo, o que possibilita a distinção de uma infecção secundária (12). Geralmente, quando estamos perante uma infecção não-primária, as IgM não estão presentes, visto que podem não aumentar aquando de uma reinfeção/reativação, e, além disso, a avidéz das IgG é bastante elevada. Por outro lado, se tivermos na presença de uma infecção primária, as IgM estarão presentes e a avidéz das IgG será baixa, podendo persistir baixa até 20 semanas após a infecção e as IgG, bem como a sua avidéz, irão sofrer um aumento significativo tardio (2). Caso a avidéz das IgG seja elevada no primeiro trimestre de gravidez, é provável que a infecção viral tenha ocorrido antes da conceção, no entanto, caso seja elevada no 2º ou 3º trimestres de gravidez, já não se pode excluir que a infecção tenha ocorrido durante a gravidez. (6)

Com base nos estudos serológicos, os dados que indicam um elevado risco de infecção congénita por CMV são a seroconversão das IgG, o índice de avidéz da IgG inferior a 35%, IgM positiva e/ou alterações ecográficas. (24)

6.2. Ecografia e RM fetais

O rastreio fetal pré-natal pode basear-se em testes não-invasivos, como a Ecografia e a Ressonância Magnética fetais, e em testes invasivos, como a Amniocentese e a Cordocentese, que são testes com um elevado valor tanto diagnóstico como prognóstico. (10)

Relativamente à ecografia fetal, existem vários achados ecográficos, tanto cerebrais como extracerebrais, que revelam uma infecção fetal por CMV. São achados cerebrais: microcefalia, calcificações periventriculares, parênquima ecogénico, ventriculomegalia cerebral, corpo caloso hipoplásico e lesões quísticas cerebrais. São achados extracerebrais: restrição do crescimento intrauterino, intestino hiperecogénico, hepato e esplenomegalia, ascite, oligodramnios, polidramnios, hidrópsia, lesões quísticas hepáticas, efusão pericárdica e alargamento da placenta. (2, 8) A presença de anomalias ecográficas a nível do SNC torna muito provável que a infecção possa causar atraso no desenvolvimento psicomotor. (8) Para além das alterações cerebrais e extracerebrais, que são aquelas que têm um valor prognóstico mais importante, também se podem verificar alterações ao nível da placenta e do líquido amniótico (12).

Geralmente, numa gravidez saudável, sem qualquer intercorrência ou fator de risco associado, a grávida realiza 3 ecografias, sendo que a ecografia do 2º trimestre é feita entre a 18ª e a 22ª semana de gestação. Caso se verifique alguma alteração

compatível com infecção por CMV nesta ecografia, a grávida terá de fazer uma avaliação serológica, para verificar se tem uma infecção primária por CMV e, de seguida, terá de fazer uma amniocentese, para verificar se o feto já foi atingido pela infecção (18). Na maioria dos casos, as primeiras evidências de infecção congénita por CMV surgem na ecografia do 2º trimestre. (10)

No caso de um feto apresentar anomalias ecográficas e, além disso, através da amniocentese e da cordocentese, se confirme a presença de vírus e também trombocitopenia, então este feto terá, muito provavelmente, um mau prognóstico (2). Pelo contrário, se o feto não apresentar alterações nem ecográficas nem na RM, então o feto terá, provavelmente, um bom prognóstico neonatal (25). Por outro lado, se o intervalo de tempo entre a infecção e o aparecimento de alterações ecográficas for longo, é um sinal de bom prognóstico, na medida em que reflete uma infecção viral menos agressiva do que nos casos em que os achados ecográficos surgem precocemente após a infecção. (4)

Após um resultado positivo para infecção por CMV através de amniocentese, é aconselhado que a grávida faça ecografias, aproximadamente, 1 vez por mês para se detetar, o mais precocemente possível, sinais de infecção fetal sintomática. (10)

Em relação à RM fetal, esta deve ser realizada apenas no 3º trimestre de gestação e deve ser aconselhada quando há suspeita de infecção por CMV, mas não foram detetadas anomalias intracranianas na ecografia. No entanto, embora seja um exame mais sensível, a RM fetal é um exame extremamente difícil de interpretar, quando comparado com a ecografia, e, por isso, implica uma consulta de neurorradiologia. (10) Este exame é extremamente útil para diagnosticar doenças neuronais migratórias provocadas pelo CMV. (5)

6.3. Amniocentese e Cordocentese

A amniocentese é um dos testes de diagnóstico que pertence ao rastreio fetal da infecção por CMV e consiste na colheita de uma amostra de líquido amniótico, diretamente da cavidade amniótica que envolve o feto. Este é um procedimento invasivo que acarreta alguns riscos, nomeadamente de aborto espontâneo após a realização do procedimento. No entanto, apenas 1 em cada 100 mulheres sofre esta consequência. (2)

O CMV coloniza o líquido amniótico através da infecção do rim fetal, com posterior replicação viral ao nível do epitélio tubular e, finalmente, com excreção do vírus na urina fetal. Todo este processo dura entre 6 a 8 semanas até que o vírus seja detetado

na urina fetal. Além disso, a amniocentese também não deve ser realizada antes das 20 semanas de gestação, uma vez que, só a partir desta altura é que a diurese fetal e a micção se encontram estabelecidas. (12)

Em seguida, após a recolha do líquido amniótico, para se obter um diagnóstico de infeção por CMV pré-natal, é realizada a técnica de PCR na amostra colhida, para amplificar o genoma viral e para que se consiga identificar o DNA viral no líquido amniótico. A PCR é, atualmente, considerada o *gold standard* de diagnóstico, por ter uma especificidade entre 97 e 100%, uma sensibilidade de, aproximadamente, 90%, independentemente da recolha ter sido feita após as 17 ou as 20 semanas de gestação e ainda ter uma elevada disponibilidade comercial. (8) Caso este procedimento demonstre um resultado positivo, poderemos considerar que a infeção fetal está provada, no entanto, se o resultado for negativo, não se pode excluir a possibilidade da infeção. Segundo alguns autores, quando a carga viral excede 10^5 GEq/mL é indicativo de uma infeção sintomática e se for inferior a 10^3 GEq/mL as formas mais graves de infeção por CMV podem ser excluídas. (2, 10, 12)

Para além da amniocentese, existe outro teste invasivo de diagnóstico que é a cordocentese, embora não seja um procedimento tão seguro. Baseia-se na recolha de sangue fetal diretamente do cordão umbilical, sendo utilizado não só para detetar o genoma viral e quantificar o CMV no sangue fetal, como também para a medição da quantidade de plaquetas no sangue fetal e para a avaliação da resposta dos anticorpos à infeção. Como vantagem em relação à amniocentese, o resultado a partir da cordocentese demora cerca de 3 dias, em vez de 2 semanas. (2, 5)

6.4. Intervenção terapêutica na grávida

Relativamente ao tratamento da infeção congénita por CMV no período pré-natal, foi feito um estudo recente, nos Estados Unidos da América (EUA), com o Valaciclovir, pró fármaco do Aciclovir. Todas as grávidas que participaram no estudo receberam 2g de fármaco, 4 vezes ao dia, durante 24 semanas ou desde o início do estudo até ao parto. Neste estudo concluiu-se que houve uma diminuição da carga viral materna e fetal, bem como, um aumento da contagem de plaquetas (2). Além disso, quando os resultados deste ensaio foram comparados com a literatura, verificou-se que o número de RN assintomáticos aumentou de 43% para 82%. Sendo que, a literatura onde constava o grupo

que serviu de controlo baseava-se numa pequena amostra de 47 fetos infetados por CMV, com alterações ecográficas sugestivas de infeção, onde 20 fetos (aproximadamente, 43%) eram assintomáticos. (26)

A elevada biodisponibilidade do fármaco permite obter níveis suficientes na cavidade amniótica através da administração por via oral. (8)

A terapêutica com o Valaciclovir no período pré-natal poderá demonstrar a possibilidade de prevenção da TMF do CMV, bem como do tratamento da infeção, com melhoria do prognóstico tanto materno como fetal. (2)

Por outro lado, tem sido estudada a administração da Imunoglobulina hiperimune na grávida infetada, para fins terapêuticos, quando a amniocentese e a cordocentese são positivas para a presença do CMV, e os resultados têm-se revelado otimistas, na medida em que, apenas 1 em cada 15 bebés de um grupo que recebeu o tratamento, apresentou sequelas, e que 5 em cada 7 bebés, do grupo que não recebeu tratamento, apresentaram sequelas graves (2). A imunoglobulina hiperimune, quando utilizada para fins terapêuticos, pode ser administrada diretamente via cordocentese para que consiga atingir a circulação fetal em concentrações suficientes (8). No entanto, tal como já foi referido anteriormente, esta é uma opção terapêutica ainda pouco segura e não recomendada, dados os seus efeitos adversos.

Em suma, o objetivo da terapêutica pré-natal é prevenir a TMF do CMV ou tratar a infeção fetal por CMV durante a gravidez, de forma a minimizar o risco e a gravidade da infeção congénita sintomática por CMV no RN. (12)

7. Situação em Portugal

A infeção por CMV, em Portugal, é um problema de Saúde Pública. Em 86.000 partos por ano, 0,67% dos RN nascem infetados pelo CMV (576 RN infetados/ano), dos infetados, 10% são sintomáticos (57 RN) e 90% são assintomáticos (518 RN). Além disso, entre os RN assintomáticos, cerca de 13% fica com sequelas permanentes (67 RN). (27)

Relativamente às sequelas da infeção congénita por CMV (por exemplo, morte à nascença, surdez ou atraso mental), estas são 100 vezes mais prevalentes que as sequelas consequentes da Homocisteinúria, que é uma doença genética controlável, mas não tratável, que pertence ao grupo de doenças diagnosticadas através do rastreio metabólico universal, dos países desenvolvidos, mais conhecido como Teste do Pezinho.

Tendo em conta que a infeção por CMV tem uma elevada prevalência em Portugal e os seus efeitos podem ser muito graves para as crianças infetadas, a ausência de um rastreio sistemático implementado em Portugal, já não poderá ser considerado um ato neutro. Um rastreio para o CMV no nosso país, teria como objetivo o diagnóstico e tratamento precoce dos casos sintomáticos e a intervenção precoce nas complicações minimizando o impacto de sequelas como, por exemplo, a surdez.

Foi realizado um estudo em Portugal, pela Unidade de Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria, entre 2006 e 2009, coordenado pelo Prof. Paulo Paixão (Patologista Clínico), onde foram incluídos casos de RN infetados por CMV, sendo que o diagnóstico foi feito através de cultura viral ou deteção por PCR durante as 3 primeiras semanas de vida. O objetivo do estudo era elaborar um registo nacional de casos de infeção congénita por CMV, sendo que ao longo de 42 meses de estudo, registaram um total de 36 casos (16 sintomáticos e 20 assintomáticos). O reduzido número de casos registados, motiva a continuação de estudos que aumentem a base de dados relativas a este tema para que se possam tirar mais conclusões sobre a utilidade da implementação deste rastreio em Portugal. (28)

Tendo por base dados apresentados pelo Dr. Paulo Paixão numa entrevista a um jornal médico, 80% da população adulta portuguesa já contactou com o CMV, que normalmente não origina consequências clínicas, com exceção das grávidas e dos imunodeprimidos que podem manifestar sinais e sintomas típicos da infeção. (29)

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a utilização de um teste de rastreio faz sentido quando a doença a diagnosticar é suficientemente grave e frequente ou quando existe um tratamento útil e eficaz a oferecer. Sendo assim, esta entidade afirma que se devem fazer testes serológicos, com pesquisa de anticorpos IgG e IgM para o CMV, numa consulta prévia à conceção e nos casos em que existe suspeita clínica de infeção ou anomalias ecográficas sugestivas de infeção, de modo a ser possível comparar os valores laboratoriais antes e depois da conceção, facilitando as condutas diagnósticas e terapêuticas. Além disso, defendem a importância do alerta das mulheres grávidas relativo aos cuidados de higiene, principalmente, àquelas que têm profissões de risco, nomeadamente, mulheres que trabalhem em creches, em serviços de pediatria ou unidades de tratamento de doentes imunodeprimidos. Com isto, a DGS e a AMP referem que ainda não existe evidência científica suficiente que justifique um rastreio sistemático do CMV durante a gravidez e que mais registos e avanços no tratamento e prevenção (vacina) são necessários.

Hoje em dia, enquanto alguns países da Europa, entre os quais, Portugal, Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha, optam por um rastreio serológico apenas nas grávidas de maior risco, nos EUA, as entidades *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e *American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)* defendem que o rastreio serológico deve ser realizado apenas nas grávidas que manifestam Síndrome de Mononucleose. Com base em todos os documentos consultados, não foi possível identificar nenhum país que faça o rastreio universal para o CMV na grávida.

8. Custos

Para se avaliar a pertinência do rastreio da grávida para a infeção por CMV, é importante avaliar o custo do mesmo, bem como, o custo dos tratamentos que esta infeção implica, uma vez que a infeção congénita por CMV pode estar associada a sequelas como, por exemplo, a paralisia cerebral e a surdez que, por sua vez, implicam um grande custo para controlo da doença.

Foi feito um estudo recentemente nos EUA (com uma população 32x > à nossa) onde se concluiu que o custo anual para os cuidados médicos que a infeção congénita por CMV implica é superior a 2 mil milhões de dólares (aproximadamente 1,86 mil milhões de euros por ano). (2)

Por outro lado, foi também realizado um estudo em Portugal onde concluíram que, só pelo rastreio do CMV por PCR no sangue, o custo seria, aproximadamente, 19 milhões de euros por ano. Contudo, seria adicionado ao valor referido o custo dos resultados que teriam que ser repetidos ou confirmados por cultura viral, do tratamento e apoio das crianças com sequelas, do absentismo profissional dos pais e do acompanhamento das famílias afetadas.

Além disso, é importante não esquecer que quando se avalia os custos, não se deve avaliar apenas os custos monetários, mas também, o impacto que a doença tem na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias, que, neste caso, é substancial.

9. Conclusão

A infecção por CMV tem demonstrado um impacto negativo muito significativo na população pediátrica, sendo que, a taxa de mortalidade dos RN sintomáticos à nascença varia entre 5% e 10%.

O programa de rastreio pré-natal sistemático universal da infecção por CMV é um tema complexo que tem vindo a ser discutido em todo o Mundo e que ainda não terá sido implementado universalmente em nenhum país por várias razões, tais como, o facto de não existir um tratamento eficaz, não existir uma vacina para a prevenção da transmissão materno-fetal e a infecção congénita poder surgir tanto de uma infecção materna primária, como não-primária (30). Têm sido realizados vários estudos com fármacos que tratem a grávida e/ou o feto, no entanto, ainda não se chegou a uma conclusão definitiva, pois os fármacos ou as vacinas desenvolvidas embora demonstrem eficácia, podem apresentar efeitos adversos importantes que impedem a sua utilização. (1)

O estudo farmacológico mais recente e com resultados mais motivadores é o estudo do valaciclovir administrado à grávida que demonstra uma diminuição da carga viral tanto na mãe como no feto, bem como um aumento da contagem de plaquetas. É uma terapêutica pré-natal que poderá atuar na prevenção da TMF, no tratamento da infecção materna e na melhoria prognóstica.

Por outro lado, vários países como a Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Portugal, Espanha e Israel, já dispõem de um rastreio serológico para o CMV para as grávidas de maior risco, já informam a população acerca dos riscos da infecção, já aconselham as grávidas a seguir algumas medidas de prevenção da infecção e fazem reavaliações laboratoriais. Nos EUA, o rastreio para a infecção por CMV é recomendado apenas quando há uma forte suspeita clínica por manifestação de Síndrome de Mononucleose por parte das grávidas. (30)

Em relação à infecção congénita por CMV, existem pelo menos 3 medidas que demonstraram ser eficazes na redução do risco de sequelas no RN: o aconselhamento materno no que diz respeito às medidas de higienização, o rastreio auditivo à nascença de todos os RN e a terapêutica antiviral em todos os RN com infecção congénita por CMV sintomática. (16)

É importante realçar que existem alterações que podem não ser sintomáticas, mas que podem estar na base de sequelas graves, como é o caso da retinite que pode ser assintomática, mas desenvolver cegueira.

De acordo com as estatísticas acima citadas, 8 em cada 10.000 RN desenvolvem sequelas permanentes que poderiam ser amplamente reduzidas com a implementação do rastreio sistemático, em virtude da muito maior eficácia do tratamento se aplicado precocemente.

Por fim, pensa-se que com a implementação de um rastreio universal possam surgir vantagens do ponto de vista de diagnóstico e tratamento, na medida em que será possível fazer um diagnóstico precoce da infeção e, por sua vez, uma intervenção precoce, minimizando os sintomas e as sequelas a longo prazo que desta infeção possam advir. Ou seja, quanto mais precoce for o diagnóstico da infeção, mais eficaz será o seu tratamento e mais positivos serão os resultados. (5)

Na minha opinião, deveria ser implementado um rastreio sistemático pré-natal para o CMV em Portugal. Embora, no ponto de vista do Obstetra, o rastreio não traga nenhum benefício para a grávida, na medida em que ainda não existe nenhum tratamento devidamente comprovado nem para a grávida nem para o feto, no ponto de vista do Pediatra, o rastreio ser-lhe-ia muito útil uma vez que o informaria sobre o risco do bebé ser infetado, abrindo a possibilidade de atuar precocemente no RN de modo a atenuar possíveis sequelas causadas pela infeção. Por exemplo, passaria a ser possível impedir a evolução para surdez de uma criança infetada por CMV com alterações a nível auditivo. Sendo assim, a infeção congénita por CMV é causa de lesões suscetíveis de prevenção e, aliado a isso, a morbilidade e a mortalidade associadas à elevada prevalência da infeção tornam a investigação desta condição impreterível. Além disso, 80% das infeções por CMV na grávida são assintomáticas, não sendo possível, se não existir rastreio, identificar essas mesmas infeções.

Por outro lado, existem fatores limitantes do rastreio, tais como, a ausência do tratamento curativo ou preventivo da mãe, os riscos que podem advir de alguns meios de diagnóstico (ex. amniocentese), o número acrescido de pedidos de interrupção de gravidez, a ansiedade associada e os custos elevados.

De notar que os elevados custos do rastreio deverão ser ponderados com os custos de acompanhamento das crianças com sequelas motivadas pela infeção congénita pelo vírus cuja deteção precoce poderia evitar. De igual modo, será expectável a redução destes

custos face à sua implementação sistemática quer pela natural otimização resultante da sua aplicação em larga escala, quer pelo provável desenvolvimento de soluções mais eficientes.

Por último, apesar da existência de fortes indícios que levam à implementação deste rastreio de forma sistemática, justifica-se a realização de um estudo sobre o seu custo-efetividade em Portugal, que permita clarificar os reais benefícios a esperar da sua implementação universal.

10. Referências Bibliográficas

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 22 de Janeiro de 2019];43.
2. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res*. 2018;7:255.
3. Vadini F, Tracanna E, Polilli E, Tontodonati M, Ricci E, Santilli F, et al. Post-traumatic stress in pregnant women with primary cytomegalovirus infection and risk of congenital infection in newborns. *BJPsych Open*. 2016;2(6):373–6
4. Angelova M, Kovachev E, Todorov N. Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Its Impact on the Intrauterine Fetal Development – Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(3):449–52.
5. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(11):977–86.
6. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):336–46.
7. CMV | Congenital CMV Infection | Cytomegalovirus | CDC [Internet]. 2019 [citado 23 de Janeiro de 2019]. - <https://www.cdc.gov/cmvi/index.html> (site acessado a 18 de Novembro de 2018)
8. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(1):15–26.
9. Boucoiran I, Mayer BT, Krantz EM, Marchant A, Pati S, Boppana S, et al. Nonprimary Maternal Cytomegalovirus Infection After Viral Shedding in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(7):627–31.
10. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):693–702.
11. Balcells C, Botet F, Gayete S, Marcos MÁ, Dorronsoro I, de Alba C, et al. Vertically transmitted cytomegalovirus infection in newborn preterm infants. *J Perinat Med*. 2016;44(5):485–90.
12. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30(3):274–80.
13. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, Gibory M, Muller F, Magnus P, et al. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. *APMIS*. 2018;126(12):899–906.

14. Riga M, Korres G, Chouridis P, Naxakis S, Danielides V. Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 115:156–64.
15. Hasbaoui BE, Bousselamti A, Redouani MA, Barkat A. Severe neonatal cytomegalovirus infection: about a case. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2017 [citado 22 de Janeiro de 2019];27.
16. Mack I, Burckhardt M-A, Heininger U, Prüfer F, Schulzke S, Wellmann S. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Children of Seropositive Women. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 22 de Janeiro de 2019];5.
17. Bartlett AW, Hall BM, Palasanthiran P, McMullan B, Shand AW, Rawlinson WD. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: An observational study. *J Clin Virol*. 2018; 108:121–5.
18. Morillo-Gutierrez B, Waugh S, Pickering A, Flood T, Emonts M. Emerging (val)ganciclovir resistance during treatment of congenital CMV infection: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):181.
19. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933–43.
20. Mazzitelli M, Micieli M, Votino C, Visconti F, Quaresima P, Strazzulla A, et al. Knowledge of Human Cytomegalovirus Infection and Prevention in Pregnant Women: A Baseline, Operational Survey [Internet]. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2017 [citado 22 de Janeiro de 2019].
21. Maidji E, Nigro G, Tabata T, McDonagh S, Nozawa N, Shiboski S, et al. Antibody Treatment Promotes Compensation for Human Cytomegalovirus-Induced Pathogenesis and a Hypoxia-Like Condition in Placentas with Congenital Infection. *Am J Pathol*. 2010;177(3):1298–310.
22. Cekinović Đ, Golemac M, Pugel EP, Tomac J, Čičin-Šain L, Slavuljica I, et al. Passive Immunization Reduces Murine Cytomegalovirus-Induced Brain Pathology in Newborn Mice. *J Virol*. 2008;82(24):12172–80.
23. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1316–26.

24. Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, et al. Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1652–8.
25. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenatal Diagnosis*. 2011;31(4):360–6.
26. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stirnemann J, Magny J-F, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;215(4):462.e1-462.e10.
27. Neto T, Rastreio neonatal sistemático de infecção por CMV. Reunião dos núcleos da Associação Portuguesa de DPN. Guimarães, 2011. - [Http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/1095/1/ap_197.pdf](http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/1095/1/ap_197.pdf) (site acedido a 19 de Fevereiro de 2019)
28. Paixão P, Neto T, João Brito M, Rocha G, Marques T. Cytomegalovirus congenital infection registry in Portugal – preliminary results. Comunicação oral apresentada no “XXII European Congress Perinatal Medicine”. Granada, 2010.
29. Paixão P, Devia haver um rastreio pré-natal sistemático do vírus citomeg lico humano. Entrevista ao Jornal Médico “Atlas da Saúde”. Portugal, 2014. - <https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/devia-haver-um-rastreio-pre-natal-sistemico-do-virus-citomegalico-humano> (site acedido a 19 de Fevereiro de 2019)
30. Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn*. 2015;35(1):1–7.
31. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Should All Women Be Screened? *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(4):172–9.
32. Teissier N, Fallet-Bianco C, Delezoide A-L, Laquerri re A, Marcorelles P, Khung-Savatovsky S, et al. Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(2):143–58.
33. Amir J, Atias J, Linder N, Pardo J. Follow-up of infants with congenital cytomegalovirus and normal fetal imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(5):F428-432.

34. Delforge M-L, Costa E, Brancart F, Goldman D, Montesinos I, Zaytouni S, et al. Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. *J Clin Virol*. 2017; 90:14–7.
35. Schleiss MR, Permar SR, Plotkin SA. Progress toward Development of a Vaccine against Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(12).
36. Leruez-Ville M, Magny J-F, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi res L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis*. 2017;65(3):398–404.
37. Buxmann H, Stackelberg OM v, Schl   er RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med*. 2012;40(4):439–46.
38. Tavares MV, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, Moura P. Existe Lugar para o Rastreio Durante a Gravidez? *Acta Med Port*. :6. - <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1566/1150> (site acedido a 19 de Fevereiro de 2019)
39. CMV | Overview | Cytomegalovirus and Congenital CMV Infection | CDC [Internet]. 2018 [citado 23 de Janeiro de 2019] - <https://www.cdc.gov/cmV/overview.html> (site acedido a 18 de Novembro de 2018)

